

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 190**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)  
**A61K 31/137** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06721260 .5**  
96 Fecha de presentación: **15.03.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1863469**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

54 Título: **Composición analgésica tópica**

30 Prioridad:  
**15.03.2005 AU 2005901250**  
**06.05.2005 AU 2005902296**  
**14.09.2005 AU 2005905062**  
**12.12.2005 AU 2005906965**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.04.2012**

73 Titular/es:  
**ANIMAL ETHICS PTY LTD**  
**9-11 PLATINUM STREET**  
**CRESTMEAD, QUEENSLAND 4132, AU**

72 Inventor/es:  
**SHEIL, Meredith;**  
**GIFFARD, Allan y**  
**OLSSON, Charles Robert**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 379 190 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición analgésica tópica

**Campo técnico**

5 Esta invención se refiere a una composición analgésica tópica. En particular, la invención trata de una combinación sinérgica de un anestésico tópico y un agente que forma una barrera sobre la herida capaz de proporcionar analgesia de "heridas abiertas significativas", siendo estas, por ejemplo, una laceración, incisión quirúrgica, abrasión, úlcera o quemadura, pero no siendo un corte, arañazo, picadura, quemadura o abrasión menor.

**Antecedentes de la técnica**

10 El dolor de una herida abierta (por ejemplo, laceración, incisión quirúrgica, úlcera o quemadura) se inicia por una estimulación de las fibras nerviosas traumatizadas y se intensifica por una respuesta inflamatoria local que ocurre en las subsiguientes 24-48 horas y da como resultado hinchazón del tejido local y edema. El dolor de una herida abierta se intensifica y prolonga también adicionalmente por una reacción de sensibilización de la función nerviosa superior que ocurre también en las siguientes horas y días, y puede conducir a umbrales de dolor rebajados e hipersensibilidad prolongada de los tejidos circundantes. Tales heridas se tratan usualmente cerrando o sellando la herida, tal como por sutura, vendaje adhesivo, vendaje u otra práctica. Cerrar la herida detiene la hemorragia, protege los tejidos traumatizados y las fibras nerviosas de la deshidratación, exposición medioambiental continua, riesgo de infección y estimulación dolorosa continua. El dolor por lo tanto se alivia a medida que la respuesta inflamatoria y el edema tisular decrecen.

20 Cuando están disponibles, el dolor relacionado con tales heridas se trata usando analgesia sistémica (tal como opioides IM o IV o gentes antiinflamatorios no esteroideos orales) y/o agentes anestésicos locales inyectados. En esta situación, los agentes anestésicos locales inyectados se usan generalmente para anestesia de heridas a corto plazo previamente a desbridar, suturar o aparte de eso cerrar o tratar la herida. Se pueden indicar también para proporcionar alivio del dolor prolongado durante y después de los procedimientos quirúrgicos en los que la herida se cierra generalmente. Los agentes anestésicos locales generalmente actúan bloqueando la conducción nerviosa, reduciendo por ello o eliminando la sensación de dolor durante la duración de su acción, que es generalmente del orden de 30 minutos a varias horas dependiendo del agente y método de administración. La analgesia prolongada se puede conseguir usando inyecciones de agentes anestésicos que tienen una larga duración de acción, tales como bupivacaína (duración de acción 6-8 horas después de la inyección), o usando inyección subcutánea repetida o continua o infusión, o combinando un agente anestésico con un vehículo de suministro inyectable o implantable especial que da como resultado la difusión de desprendimiento lento (Solicitud de patente de EE.UU. No. 2003/0185873 A1).

35 Algunos agentes anestésicos locales se pueden aplicar tópicamente; sin embargo, tienen eficacia y potencia reducida cuando se usan con este método de aplicación. Típicamente solo proporcionan anestesia durante 30 a 60 minutos en situaciones de herida abierta. Esto puede ser adecuado para anestesiar la herida en la preparación para desbridar, limpiar, suturar, etc.; sin embargo, raramente son adecuados para la analgesia de heridas abiertas agudas y significativas aparte de para esta aplicación de corto plazo. Los vehículos de desprendimiento lento pueden prolongar la duración de la anestesia tópica hasta cierto punto, pero no usualmente mayor de la duplicación del periodo analgésico de 30 minutos a 60 minutos.

40 En muchos casos, sin embargo, las estrategias de tratamiento para cerrar heridas abiertas agudas y significativas son impracticables, inasequibles o no están disponibles y las heridas se dejan abiertas por lo tanto para curar por segunda intención. Esto vale para un gran número de heridas traumáticas agudas y/o inducidas quirúrgicamente, particularmente en animales. Los ejemplos incluyen:

1. Heridas en animales, incluyendo heridas traumáticas y/o aquellas causadas por procedimientos de cría tales como herrar, castrar, descornar, descolar y mulesing.
- 45 2. Heridas en situaciones traumáticas humanas masivas, tales como terremotos, inundaciones y guerras.
3. Heridas que ocurren en localizaciones remotas y en países del tercer mundo en los que la atención médica puede estar limitada o no disponible.

50 Cuando una laceración y/o herida traumática aguda y significativa permanece abierta y/o de otro modo sin tratar durante un periodo prolongado, la hemorragia continúa a menos que o hasta que ocurra la coagulación natural. Además, la exposición continuada de tejidos traumatizados da como resultado el riesgo incrementado de contaminación y/o infección así como la estimulación dolorosa continuada de las fibras nerviosas traumatizadas. Esto puede estar exacerbado por las respuestas inmune e inflamatoria local y sistémica que ocurren cuando el tejido y los componentes sanguíneos están expuestos a materiales o superficies extraños (externos). Los exudados inflamatorios contienen muchos factores que causan y/o exacerbaban el dolor. En esta situación, el dolor se puede calmar finalmente a medida que se forma una "cubierta" o "cierre" natural sobre la herida debido a la coagulación y

formación de costra de sangre y exudados inflamatorios. Esto sirve para proteger las terminaciones nerviosas desnudas de la exposición al medio ambiente. Sin embargo, el dolor puede continuar o intensificarse durante el proceso de curación si tal cierre se seca y/o se infecta y se abren grietas o se ulcera, dejando por ello expuesto el tejido nervioso desnudo al medio ambiente de nuevo.

5 Las heridas por quemadura constituyen un ejemplo prominente de una herida abierta significativa que no se puede cerrar por sutura. Cuando el dolor por herida de quemadura es significativo se trata usualmente con analgesia sistémica, sin embargo las quemaduras típicamente también se “sellan”, “cubre” o “cierran” por la aplicación de formulaciones de “barrera” (que usualmente consisten en aplicaciones tópicas basadas en aceite espeso o crema) y/o vendaje, o por la aplicación de películas, “pieles” artificiales o injertos de piel. Tales “preparaciones de barrera”  
 10 actúan para proporcionar una cubierta inmediata sobre la herida, que previene la pérdida de calor y agua de la superficie de la herida; y actúa como barrera contra la contaminación bacteriana, ayudando de este modo al procedimiento de curación y reduciendo la morbilidad. También se sabe que proporcionan una medida de la analgesia (Bose B. Burn. Wound Dressing with Human Amniotic Membrane. Annals of the Royal College of Surgeons of England. 61(6):444-7, 1979 Nov. 2, Weiss RA. Goldman MP Interpenetrating Polymer Network Wound Dressing Versus Petrolatum Following Facial CO<sub>2</sub> Laser Resurfacing: A Bilateral Comparison. Dermatologic Surgery. 27(5):449-51, 2001 May). Sin embargo, no son potentes para proporcionar anestesia de heridas en la situación aguda (en la que se estimulan las terminaciones nerviosas e instigan la sensibilización al dolor y la hiperalgesia de la herida en respuesta a ser cortado, quemado o traumatizado), sino que actúan para reducir el dolor en las etapas posteriores colocando un sello húmedo y constante sobre las terminaciones nerviosas expuestas. Esto protege del secado y estimulación continua por interacción con el medio abierto mientras las heridas se re-epitelializan y se regeneran las fibras nerviosas. A pesar de ser bien reconocidas para esta situación particular de herida abierta, las formulaciones de barrera no son generalmente indicadas para otras heridas abiertas tales como aquellas debidas a trauma y laceraciones. Esto es principalmente porque: A) las formulaciones de barrera generalmente no se pueden adherir adecuadamente a las heridas que están sangrando activamente; y/o B) están disponibles o son preferidos  
 25 tratamientos alternativos tales como sutura, vendaje adhesivo o si no cierre de la herida.

Los cortes significativos, abrasiones y laceraciones que permanecen abiertos y/o sangrando debido a la impracticabilidad, falta de disponibilidad o de asequibilidad de estrategias de tratamiento preferidas (tales como cierre primario y/o analgesia sistémica) actualmente por lo tanto reciben poco o ningún tratamiento, vía administración analgésica o aplicación de barrera sobre la herida.

30 Es el nuevo punto de vista de los presentes inventores que se pueden usar efectivamente agentes anestésicos tópicos para tratar y reducir el dolor en estas situaciones si se combinan con vehículos que tienen las siguientes características: 1) que promueven y/o prolongan la absorción de anestésico en una herida abierta; y 2) que proporcionan una barrera (sello) duradera sobre la herida abierta. Los presentes inventores sostienen que los primeros efectos anestésicos de los agentes anestésicos tópicos pueden trabajar sinérgicamente con los efectos anestésicos de las formulaciones de barrera para proporcionar extensa analgesia de la herida para todas de tales indicaciones.  
 35

Es importante advertir que hasta ahora la analgesia del dolor de heridas ni siquiera ha sido considerada en la mayor parte de estas situaciones. Cuando ha sido considerada, la anestesia tópica ha sido considerada de actuación demasiado lenta, de duración demasiado corta y/o de potencia inefectiva para proporcionar un único mecanismo apropiadamente efectivo de analgesia par esta indicación. Similarmente, si se hubieran considerado previamente, los tratamientos de barrera no se habría considerado que eran prácticos o efectivos para proporcionar analgesia significativa en tales situaciones debido a su incapacidad para adherirse a heridas que sangran/supuran activamente, o el potencial para interferir con la absorción de agentes anestésicos. Sin embargo, los presentes inventores tuvieron la nueva idea de que la interacción sinérgica entre los primeros efectos anestésicos de la anestesia tópica y los posteriores efectos analgésicos de las formulaciones de barrera sobre la herida tenían el potencial de ser aprovechados para proporcionar un mecanismo de efectuar analgesia simple, efectiva y prolongada de heridas significativas que era posible que permanecieran abiertas o de otro modo sin tratar durante periodos prolongados. Esta nueva combinación no es enseñada por la técnica anterior por lo menos por las razones dadas a continuación.  
 40  
 45

50 Muchas / la mayoría de las composiciones anestésicas tópicas conocidas están diseñadas para uso sobre piel intacta y por lo tanto no son apropiadas para esta indicación. Los ejemplos incluyen RESOLVE™, EMLA™ y AMETOPP™. Estas composiciones se recomiendan para anestesia de la piel previamente a procedimientos menores (tales como realizar inserción de agujas) o para alivio temporal de pequeñas irritaciones de la piel (tales como pequeños cortes, picaduras o rasguños). Debido a que la piel actúa como una barrera que previene que los agentes anestésicos locales lleguen a las fibras nerviosas subcutáneas sobre las que actúan, estas composiciones contienen concentraciones relativamente altas de anestésico comparado con las composiciones inyectables (para mejorar la potencia) y pueden contener promotores (mejoradores de penetración de la piel) para ayudar a la absorción a través de la piel. A pesar de esto, requieren un contacto prolongado (30-60 minutos) con la piel para conseguir un efecto anestésico. Esto usualmente requiere cubrir la composición anestésica con una gasa, envoltorio  
 55 u otra cubierta médica, o la aplicación de un parche impregnado para mantener un contacto prolongado. Se  
 60

requieren aplicaciones repetidas para mantener la anestesia más de 30-60 minutos. Debido a que están diseñadas para piel intacta, la mayoría no contienen agentes vasoconstrictores o agentes para formar una barrera sobre la herida, que se consideraría probable que redujera su potencia y duración del efecto cuando se usan sobre piel intacta. Sin embargo, varios de estos factores se pueden combinar para incrementar el riesgo de alto nivel de absorción si los agentes se usan en heridas abiertas significativas, para las que están por lo tanto contraindicados en muchas / la mayor partes de las situaciones.

Muchas otras formulaciones anestésicas tópicas conocidas están específicamente diseñadas para su uso sobre membranas mucosas, tales como en los ojos o la boca. La anestesia tópica es más rápida y eficaz cuando se usa sobre tales regiones dado que la estructura de la piel permite la fácil penetración y los agentes anestésicos tienen acceso más directo a las fibras nerviosas. Las composiciones anestésicas tópicas se usan por lo tanto frecuentemente para proporcionar alivio del dolor para lesiones y/o procedimientos en los ojos y boca. Algunas composiciones comercialmente disponibles incluyen XYLOCAINE VISCOSUS™, y pulverización para garganta y boca AAA™. Sin embargo, debido a la rápida penetración vía membranas mucosas, hay también un riesgo de rápida absorción sistémica de los agentes anestésicos fuera de los tejidos locales y dentro de la corriente sanguínea. Esto tiene la capacidad de reducir la duración del efecto anestésico e incrementar el riesgo de toxicidad sistémica. Debido a esto, tales composiciones usualmente contienen relativamente bajas concentraciones de anestésico y/o no están formuladas en vehículos diseñados para conseguir analgesia intrínseca de heridas significativamente abiertas debido a un efecto barrera y son por lo tanto también inapropiadas para esta indicación.

Las composiciones anestésicas tópicas locales se han probado y/o recomendado para uso en de pequeñas a medias laceraciones previamente a su sutura. Los ejemplos de composiciones anestésicas líquidas que se han probado y/o recomendado para su uso en de pequeñas a medias laceraciones incluyen TAC (tetracaína, adrenalina y cocaína) y LET (lidocaína, epinefrina y tetracaína), siendo combinaciones de alta dosis de agentes anestésicos y vasoconstrictores. Estas composiciones se han diseñado para proporcionar anestesia de corto plazo (usualmente de 30 minutos a 1 hora) y controlar la hemorragia, que permite que las heridas sean limpiadas y suturadas, evitando la necesidad de infiltración de anestésico local. Tales composiciones pueden ser tan efectivas como lignocaína inyectada anestesiando una herida para sutura, particularmente en la cara y cuero cabelludo (Stewart AM, Simpson P, Rosenberg NM. Use of topical lidocaine in paediatric laceration repair: A review of topical anaesthetics. *Ped Emerg Care*, 1998; 14:419-423). Estas composiciones contienen más altas dosis de agentes anestésicos locales para mejorar la potencia y el efecto anestésico. El riesgo de absorción sistémica se reduce incluyendo un vasoconstrictor, pero también limitando el uso de las composiciones en heridas por debajo de un cierto tamaño. Tales composiciones se aplican generalmente empapando una gasa en la composición y colocándola sobre la herida, con aplicación repetida según se requiera.

Se han usado geles estériles como vehículos para tales indicaciones. La patente de EE.UU. No. 5.563.153 es para una composición anestésica que tienen GELFOAM™ como vehículo, y la patente de EE.UU. No. 6.620.852 es para una composición anestésica que tiene SURGILUBE™ como vehículo. Tales composiciones, sin embargo, no han sido diseñadas para proporcionar alivio del dolor extenso para heridas que es probable que permanezcan abiertas durante periodos prolongados y la duración del efecto anestésico sobre situaciones de herida abierta está generalmente limitada a de ½ a 2 horas sin aplicaciones repetidas.

Con respecto a la patente de EE.UU. No. 5.563.153, la composición anestésica que tiene GELFOAM™ como vehículo se aplica en forma de pasta gelatinosa a una herida abierta y está principalmente diseñada para ser usada previamente a reparar o suturar la herida. Se menciona que la "pegajosidad" es una característica deseable del vehículo; sin embargo, esto es para prevenir que los agentes activos salgan de la herida y vayan a los ojos o boca donde pueden ejercer una toxicidad incrementada. También se menciona la retirada fácil por irrigación salina. Esto es para que la matriz de gel se pueda retirar una vez que la herida está preparada para la sutura. En el Ejemplo 1 de la patente de EE.UU. No. 5.563.153, se menciona que el gel se aplicó a una herida y a continuación se cubrió con una gasa, sugiriendo la falta de adhesión intrínseca a la herida. Además, se menciona que el gel parecía "fundirse" cuando entraba en la herida y se eliminó fácilmente por irrigación. Por consiguiente, el GELFOAM™ no se deseaba para proporcionar una barrera (sello) duradera sobre la herida abierta, ni se deseaba para proporcionar un efecto analgésico prolongado debido a las características intrínsecas del gel.

Con respecto a la patente de EE.UU. No. 6.620.852, la composición anestésica tiene SURGILUBE™ como vehículo y, siendo fluida, se aplica típicamente a una herida abierta dejándolo caer sobre la herida o empapando y cubriendo con una gasa. De nuevo SURGILUBE™ se deseaba para uso sobre heridas abiertas previamente a la sutura, en lugar de para alivio extenso del dolor en heridas que es probable que permanezcan abiertas para curar por segunda intención. Por consiguiente, SURGILUBE™ no se deseaba para proporcionar una barrera (sello) duradera sobre la herida abierta, ni se deseaba para proporcionar un efecto analgésico prolongado debido a las características intrínsecas del vehículo.

El uso de anestesia tópica se ha descrito también para el alivio del dolor en pacientes con quemaduras significativas (Jellish WS, Gamelli RL, Furry PA, McGill VL, Fluder EM, Effect of topical local anaesthetic application to skin harvest sites for pain management in burn patients undergoing skin-grafting procedures. *Ann Surg*. 1999 Jan; 229(1):115-120; Brofeldt BT, Cornwell P, Doherty D, Batra K, Gunther RA. Topical lidocaine in the treatment of partial-thickness

burns. J Burn Care Rehabil. 1989 Jan-Feb; 10(1):63-68). En esta situación, los agentes anestésicos locales (típicamente lidocaína o EMLA) se aplican en forma de cremas o disoluciones que se pueden cubrir con una venda, envoltura plástica o gasa para mantener contacto con la herida, y pueden requerir reaplicación regular (cada 2 a 4 horas si se requiere analgesia prolongada).

5 El documento WO 01/22907 enseña una composición analgésica tópica basada en PVA que comprende un anestésico local para uso en el tratamiento de úlceras crónicas que desprende un anestésico local de una manera controlada durante un periodo extenso de tiempo. La mayor parte de las realizaciones del WO 01/22907 son para una composición/masa coherente fácilmente pelable, para pelar de la herida después de que la composición ha  
10 acabado de suministrar el agente activo/efecto anestésico a través de la piel intacta. Para las pocas realizaciones que no forman un composición/masa coherente, simplemente permanecen sobre la herida abierta para proporcionar suministro extenso de un agente anestésico.

15 El documento WO 01/22907 no enseña un vehículo que se adhiere a una herida abierta significativa y forma una barrera duradera sobre la herida abierta que es capaz de permanecer firmemente adherida a la herida abierta hasta que la herida abierta se ha cerrado naturalmente o el dolor debido a la herida abierta significativa se ha calmado de otro modo por medio de un procedimiento de curación natural. No parece enseñar una composición en la que un agente anestésico y un vehículo/barrera duradera trabajan conjuntamente para proporcionar un efecto analgésico extenso y propiedades de curación de la herida (es decir, que incluyen prevenir la deshidratación de la herida y proporcionar una barrera contra la infección).

20 El documento US 5540912 enseña una composición analgésica tópica viscosa que comprende un anestésico local para su uso en el tratamiento de heridas quirúrgicas que desprende un agente anestésico local de una manera controlada durante un extenso periodo de tiempo de dos o más días. El documento US 5540912 no habla de una composición que forma una barrera para ayudar a la prolongada reducción del dolor o curación de la herida. Más específicamente, el documento US 5540912 no menciona un vehículo que se adhiere a una herida abierta y forma una barrera duradera sobre la herida abierta significativa que es capaz de permanecer firmemente adherido a la  
25 herida abierta significativa hasta que la herida abierta significativa se ha cerrado naturalmente o el dolor debido a la herida abierta significativa se ha calmado de otro modo por medio de un procedimiento de curación natural.

30 Puede ser que la composición del documento US 5540912 no es tan adherente y necesita ser mantenida sobre la localización de la herida por sutura u otros medios. El documento US 5540912 no parece enseñar una composición en la que un agente anestésico y un vehículo/barrera duradera trabajan conjuntamente para proporcionar un efecto analgésico extenso y propiedades de curación de la herida (es decir, que incluyen prevenir la deshidratación y proporcionar una barrera contra la infección).

35 El documento US5804213 describe geles de vendaje de heridas para el tratamiento de heridas abiertas tales como úlceras, que comprenden anestésicos locales. Enseña una forma de material preenvasado, diseñado para formar un sólido elástico cuando se mezcla conjuntamente, vertido o extendido sobre una herida. El gel de vendaje de heridas se premezcla a mano justo antes de la aplicación. Forma una estructura sólida de vendaje flexible autoportante que se acomoda a la forma de la herida y "descansa sobre" la herida. El vendaje permanecerá en su lugar después de la aplicación pero se puede retirar fácilmente cuando se requiera. No enseña un vendaje que forma un vehículo que está diseñado para adherirse a la superficie de la herida que permanecerá en su lugar y adherido a la herida cuando la herida se cura. El documento US5804213 no parece enseñar una composición en la que un agente anestésico y un vehículo/barrera duradera trabajan conjuntamente para proporcionar un efecto analgésico extenso y propiedades de curación (es decir, que incluyen prevenir la deshidratación y proporcionar una barrera contra la infección).

40 El documento EP 11550441 describe una composición tópica para tratar heridas abiertas dolorosas pero no enseña una composición que comprende un vasoconstrictor ni antiséptico, ni un vehículo que forma una barrera duradera sobre la herida abierta significativa que es capaz de permanecer firmemente adherida a la herida abierta significativa hasta que la herida abierta significativa se ha cerrado naturalmente o el dolor debido a la herida abierta significativa se ha calmado de otro modo por medio de un procedimiento de curación natural. Además, el documento EP 11550441 no enseña una composición en la que un agente anestésico y un vehículo/barrera duradera trabajan conjuntamente para proporcionar un efecto anestésico extenso y propiedades de curación de la herida. El documento EP 11550441 enseña en su lugar el uso de NSAIDs en combinación con anestésicos locales de amida para tratamiento tópico de dolores neuromusculares y heridas abiertas. El documento EP 11550441 no habla del rápido inicio (en minutos) y duración prolongada por medio de la sinergia de vasoconstrictor, anestésico local y barrera.

45 El documento EP 0040862 describe una matriz para suministro de fármaco sostenido para su uso en el tratamiento de quemaduras. Enseña que la matriz está en la forma de una venda que se adhiere suavemente a la piel y se puede reemplazar cada 24 horas o así. No parece enseñar una composición que comprende un vasoconstrictor, ni un vehículo que forma una barrera duradera sobre una herida abierta significativa que es capaz de permanecer firmemente adherida a la herida abierta significativa hasta que la herida abierta significativa se ha cerrado naturalmente o el dolor debido a la herida abierta significativa se ha calmado de otro modo por medio de un procedimiento de curación natural. No enseña el uso de vasoconstrictores ni necesitaría hacerlo así. No parece  
55

enseñar una composición en la que un agente anestésico y un vehículo/barrera duradera trabajan conjuntamente para proporcionar un efecto analgésico extenso y propiedades de curación de la herida.

5 El documento WO 98/39042 describe una resina que tópicamente suministra un anestésico local a la región exterior de una incisión, laceración, quemadura o herida para proporcionar desprendimiento sostenido del agente activo. La resina se incorpora en plásticos, vendajes, tubos, puntos u otros materiales sólidos. No enseña una composición que comprende un vasoconstrictor, ni un vehículo que forma una barrera duradera sobre la herida que es capaz de permanecer firmemente adherida a la herida abierta significativa hasta que la herida abierta significativa se ha cerrado naturalmente o el dolor debido a la herida abierta significativa se ha calmado de otro modo por medio de un procedimiento de curación natural. No enseña una composición en la que un agente anestésico y un vehículo/barrera duradera trabajan conjuntamente para proporcionar un efecto analgésico extenso y propiedades de curación de la herida.

10 El documento US 6375963 describe una película de una sola capa que contiene 2% de lidocaína para desprendimiento local sostenido de fármaco a una úlcera en la mucosa oral. EL documento US 5098417 describe vendajes celulósicos para heridas que contienen anestésicos locales. Ninguna de las patentes de EE.UU. enseña una composición en la que un agente anestésico y un vehículo/barrera duradera trabajan conjuntamente para proporcionar un efecto anestésico extenso y propiedades de curación de heridas. No enseñan un vehículo que forma una barrera duradera sobre la herida que es capaz de permanecer firmemente adherida a la herida abierta significativa hasta que la herida abierta significativa se ha cerrado naturalmente o el dolor debido a la herida abierta significativa se ha calmado de otro modo por medio de un procedimiento de curación natural.

15 Aunque los tratamientos de anestesia tópica y de barrera se han descrito ambos aislados para el tratamiento de diferentes aspectos de heridas abiertas significativas, no se ha descrito previamente combinar los dos para conseguir una sola composición que sea capaz de actuar como mecanismo primario para conseguir alivio del dolor extenso en situaciones de herida abierta significativa, particularmente cortes traumáticos o quirúrgicamente inducidos, abrasiones o laceraciones. Una de las razones de que esto no haya sido previamente descrito es que la necesidad de tal composición no fue considerada, ya que muchas de estas heridas ocurren en animales en los cuales un tratamiento del dolor ha sido considerado de baja prioridad hasta recientemente. Sin embargo, cuando se reconoció la necesidad, la principal razón de que la combinación no se describió fue que no era intuitiva. Los anestésicos tópicos no fueron considerados una opción debido a su limitada duración de acción y potencial toxicidad. Similarmente, las formulaciones de barrera no se consideraron generalmente una opción porque usualmente se vuelven ineficaces por su incapacidad de adherirse a las superficies que sangran o supuran activamente, particularmente en la situación aguda (las primeras 24-48 horas). Además, el potencial de sinergia en acciones analgésicas con formulaciones de barrera no se consideraba o no se reconocía dado que la mayoría de las formulaciones de barrera impiden o bloquean la absorción efectiva de agentes anestésicos en una herida formando un revestimiento impenetrable sobre la superficie de la herida, sobre o alrededor del tejido nervioso expuesto.

20 Sin embargo, los presentes inventores hicieron el descubrimiento de que algunos vehículos viscosos pueden proporcionar una función doble, porque pueden actuar para promover y/o prolongar la absorción de anestésico en una herida abierta así como proporcionar una barrera efectiva sobre la herida que dure más que la acción del agente anestésico. Los presentes inventores descubrieron que la acción analgésica de tales composiciones de barrera tiene el potencial de ser dramáticamente mejorada y por ello contribuir a la reducción del dolor en las primeras así como en posteriores etapas de la respuesta al dolor de la herida. Esto es debido a las interacciones sinérgicas previamente desconocidas entre el agente anestésico local y el vehículo/barrera.

25 El trabajo experimental de los presentes inventores reveló que la alodinia y la temprana hiperalgesia de la herida y la sensibilización al dolor fueron prevenidas o minimizadas por el bloqueo de los nervios debido a la acción efectiva de un agente anestésico tópico. Como se esperaba, este efecto era mejorado y prolongado (hasta alrededor de 2 horas) aplicando una combinación de agentes anestésicos con un vasoconstrictor en un vehículo de desprendimiento lento tal como un gel viscoso. Además, sin embargo, el vehículo sorprendentemente ejerció su propio efecto analgésico intrínseco. Esto se cree que es debido a la adhesión a la herida y la formación de una barrera sobre la herida o "cierre" frente al medio. En ausencia de anestésicos activos este efecto se volvió evidente comenzando en alrededor de 4 horas. Por lo tanto, cuando se usan en combinación con los anestésicos activos, se consiguió el inicio temprano de la analgesia y analgesia mejorada y prolongada debido a las nuevas interacciones sinérgicas.

30 Cuando se usa en combinación con anestésicos activos el efecto analgésico de la barrera ocurrió antes (comenzando a las 2 horas) que cuando se usó solo. Se hipotetiza que la ausencia de alodinia, hiperalgesia y sensibilización de la herida (que ocurrió como efecto primario de la acción de los agentes anestésicos locales) promovió la potencia mejorada y el inicio temprano de analgesia por el efecto de barrera sobre la herida. El efecto analgésico de la formulación de barrera sobre la herida por lo tanto se solapó, mejoró y prolongó la duración de la analgesia conseguida como resultado de la acción de los anestésicos activos, y la acción analgésica combinada excedió la que se podía haber anticipado de las acciones de los agentes solos o en combinación no sinérgica.

35 Además, se consiguió un efecto sinérgico adicional debido a los atributos de curación de la herida mejorados

suministrados por tal composición que tenía el potencial de producir alivio continuo del dolor previniendo el agrietamiento, secado y formación de costra en la herida. Se consigue un efecto sinérgico final por el riesgo disminuido de toxicidad y la duración mejorada del efecto anestésico que se consigue debido a la barrera que proporciona el desprendimiento controlado del agente anestésico sobre la herida.

5 El trabajo experimental de los presentes inventores también confirmó que los riesgos de toxicidad de aplicar agentes anestésicos tóxicos a grandes heridas abiertas son significativamente más bajos que lo que se pensó previamente y permanecen bastante por debajo de los niveles de absorción tóxica a pesar de la relativamente alta dosis de aplicación cuando se compara con la administración inyectada (Karatassas A, Morris RG, Slavotnick AH. The relationship between regional blood flow and absorption of lignocaine. Australian & New Zealand Journal of Surgery. 1993. Oct; 63(10):766-771; Brofeldt BT, Cornwell P, Doherty D, Batra K, Gunther RA. Topical lidocaine in the treatment of partial-thickness burns. J Burn Care Rehabil. 1989 Jan-Feb; 10(1):63-8).

10 Por lo tanto, los presentes inventores han descubierto nuevas interacciones sinérgicas que se pueden utilizar para proporcionar anestesia tópica efectiva y segura de heridas significativas para uso en situaciones en las que las alternativas convencionales o más intensas o invasivas están fuera del alcance, no son prácticas o de otro modo no están disponibles.

15 La nueva combinación sinérgica de anestesia tópica y un agente vehículo que forma barrera sobre la herida tiene el potencial de proporcionar medios de tratar efectivamente el dolor y mejorar la curación de heridas en un número extremadamente grande de situaciones de herida abierta importante, tanto en seres humanos como en animales, cuando previamente se consideró que la anestesia tópica habría sido de duración demasiado corta, demasiado inefectiva, o con un riesgo demasiado alto de toxicidad para ser una técnica viable de tratamiento del dolor y cuando los tratamientos de barrera podían haber permanecido de otro modo sin ser considerados.

#### Descripción de la invención

20 Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición analgésica tópica para su uso en una herida abierta significativa, comprendiendo dicha composición por lo menos un agente anestésico local y un vehículo para formar una barrera duradera sobre la herida abierta, y para promover y prolongar el contacto del agente anestésico con la herida, en el que la composición proporciona un efecto analgésico más allá del atribuible al agente anestésico mientras la barrera cubre la herida.

25 Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para proporcionar analgesia prolongada a un sujeto que tiene una herida abierta significativa, comprendiendo dicho método la etapa de aplicar tópicamente a la herida abierta una composición que comprende por lo menos un agente anestésico local y un vehículo para formar una barrera duradera sobre la herida abierta, y para promover y prolongar el contacto del agente anestésico con la herida, en el que la composición proporciona un efecto analgésico más allá del atribuible al agente anestésico mientras la barrera cubre la herida.

30 Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de una composición que comprende por lo menos un agente anestésico local y un vehículo en la preparación de un medicamento tópico para proporcionar analgesia prolongada a un sujeto que tiene una herida abierta significativa, en el que dicho vehículo forma una barrera duradera sobre la herida abierta, y promueve y prolonga el contacto del agente anestésico con la herida, y dicha composición proporciona un efecto analgésico más allá del atribuible al agente anestésico mientras la barrera cubre la herida.

35 Según un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar una composición analgésica tópica para su uso en una herida abierta significativa, en el que dicho método comprende la etapa de combinar por lo menos un agente anestésico local junto con un vehículo para formar una barrera duradera sobre la herida abierta, y para promover y prolongar el contacto del agente anestésico con la herida, por lo que la composición proporciona un efecto analgésico más allá del atribuible a un agente anestésico mientras la barrera cubre la herida.

40 La expresión "herida abierta significativa" se debe entender que incluye una laceración, incisión quirúrgica, úlcera, abrasión mayor o quemadura mayor, pero que excluye un corte, arañazo, picadura, quemadura o abrasión menor.

45 La expresión "barrera duradera" se debe entender que quiere decir una barrera/sello que es sustancialmente capaz de permanecer intacto sobre una herida abierta significativa durante horas, días o incluso semanas, o hasta que la herida se ha cerrado naturalmente o el dolor se ha calmado si no por medio del procedimiento de curación natural.

50 Como se mencionó anteriormente, los presentes inventores han encontrado que el efecto analgésico o hipoalérgico se puede proporcionar durante horas, días o incluso semanas, o hasta que la herida se ha cerrado o el dolor se ha calmado por medio del procedimiento de curación natural. Se ha encontrado que la barrera ayuda en el procedimiento de curación, presumiblemente minimizando o previniendo la pérdida de agua de la herida y actuando como barrera contra la contaminación microbiana.

Se puede usar cualquier vehículo apropiado. Un vehículo apropiado es preferentemente capaz de promover y prolongar también el contacto de otros agentes activos de la composición con la herida.

5 La composición se puede aplicar al sujeto de cualquier forma apropiada, con tal de que el vehículo sea capaz de formar una barrera duradera sobre la herida y permitir la difusión de los activos dentro de la herida. La composición puede estar, por ejemplo, en forma de una pomada, gel, loción, crema, emulsión, pasta, suspensión, polvo o disolución-pulverización, espuma o aerosol. La composición se puede incorporar en una venda o apósito.

Preferentemente, la composición se aplica al sujeto en forma de un gel en aerosol, emulsión, polvo, disolución, crema, suspensión o espuma, para perturbar la herida tan poco como sea posible. Preferentemente, la composición se aplica en forma de dosis medida.

10 La barrera puede estar, por ejemplo, en forma de un gel, crema o película. Preferentemente, la barrera está en la forma de un gel viscoso pegajoso. El vehículo puede comprender un agente gelificante hidrófilo o hidroalcohólico. Preferentemente, el vehículo comprende de alrededor de 1 a 20 g por litro de por lo menos un tipo de goma o preparación celulósica. Más preferentemente, el vehículo comprende un alcohol polihidroxilado en combinación con una preparación celulósica. Incluso más preferentemente, la composición comprende alrededor de 5 mg/ml de  
15 hidroxicelulosa en combinación con alrededor de 100 mg/ml de sorbitol líquido sin cristalizar (70%).

El vehículo puede comprender uno o más de los siguientes adhesivos, agentes espesantes, agentes gelificantes y/o agentes que incrementan la viscosidad: copolímeros de acrilamida, agarosa, amilopectina, alginato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, carbómero, carboximetilquitina, derivados de aceite de ricino, goma de celulosa, preparación celulósica, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, dextrina, gelatina, hidroxicelulosa, hidroxietilcelulosa,  
20 hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, azúcar inerte, alginato de magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, pectina, PEG's, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(alcohol vinílico), compuesto de amonio cuaternario de bentonita o estearato de cinc, sorbitol, PPG's, copolímeros de acrilato de sodio, carragenato de sodio, goma de xantano y beta-glucanos de levaduras.

25 Dependiendo de la forma de la composición, la composición puede incluir uno o más de los siguientes tipos de ingredientes acuosos o diluyente aceitoso, excipiente o base; tampón, agente amargo (es decir, agente de mal sabor); agente de suspensión; emulsionante; emoliente; humectante; agente estabilizante; agente dispersante; solubilizante; agente acondicionante de la piel; protector de la piel; mejorador de penetración de la piel; fragancia; conservante; propulsor; agente protector solar; tensioactivo; modificador de la textura; y agente de impermeabilización.

30 Los polvos pueden incorporar una base de polvo convencional, tal como caolín, lactosa, almidón o talco.

El propulsor puede ser, por ejemplo, un fluoroclorohidrocarburo tal como diclorodifluorometano, difluoroetano o triclorofluorometano.

35 Se puede usar cualquier tipo apropiado de agente o combinación de agentes anestésicos. Lignocaína, cloroprocaina, mepivacaína, bupivacaína, articaína, etidocaína, levobupivacaína, tetracaína, prilocaína, benzocaína, ropivacaína, cocaína, oxiprocaína, hexilcaína, dibucaína, piperocaína y procaína y sus ácidos, bases y sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser agentes anestésicos apropiados. Se usa como agente anestésico preferentemente, 2-10% peso/volumen de lignocaína.

40 Otros agentes anestésicos potenciales incluyen: butambem, picrato de butambem, hidrocloreto de dimetisoquin, diperodon, difenhidramina, diclonina, ketamina, metaprilina, ácido p-butilaminobenzoico, hidrocloreto de éster 2-(dietilamino)etílico, pramoxina y tripelenamina.

La composición puede comprender por lo menos un agente anestésico local que tiene un rápido inicio de la acción y por lo menos un agente anestésico local que tiene una larga duración de acción. La bupivacaína tiene un inicio de acción mucho más lento pero una duración de la acción mucho mayor que la lignocaína. La composición puede comprender 2-10% peso/volumen de lignocaína y 0,25-7,5% peso/volumen de bupivacaína.

45 La composición puede incluir adicionalmente un vasoconstrictor para disminuir la velocidad de absorción vascular del agente anestésico, para mejorar la profundidad y duración de la anestesia, para reducir la hemorragia por la herida abierta, así como para reducir la toxicidad sistémica. Se puede usar cualquier tipo apropiado de vasoconstrictor. Los vasoconstrictores apropiados incluyen, por ejemplo, adrenalina (epinefrina), noradrenalina (norepinefrina) y fenilpresina. Preferentemente, la composición incluye alrededor de 1:1000-1:10.000 de adrenalina,  
50 y más preferentemente 1:2.000 de adrenalina.

La composición puede incluir un antioxidante o un conservante, tal como metabisulfito de sodio.

La composición puede incluir adicionalmente un emoliente. Un emoliente puede prevenir la pérdida de agua y puede tener un efecto ablandante y balsámico sobre la piel. Algunos ejemplos de emolientes son: acetilarginina, lanolina acetilada, extracto de algas, ésteres de PEG-6 y aceite de semilla de albaricoque, ésteres de aceite de aguacate y

PEG-11, bis-PEG-4-dimeticona, estearato de butoxietilo, éster de glicol y ácido de C<sub>18</sub>-C<sub>36</sub>, lactato de alquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>13</sub>, caprílilglicol, cetrimida, ésteres cetílicos, laurato de cetilo, ésteres de aceite de coco y PEG-10, tartrato de di-alquilo de C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub>, sebacato de dietilo, butirato de dihidrocolesterilo, dimeticonol, tartrato de dimiristilo, glutamato de diestearéth-5-lauroilo, avocadato de etilo, miristato de etilhexilo, isoestearatos de glicerilo, oleato de glicerilo, 5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55

La composición puede incluir uno o más de otros ingredientes activos. Un ingrediente activo, tal como se define aquí, es un compuesto que proporciona beneficio al sujeto. El ingrediente activo puede ser, por ejemplo, un anticuerpo, analgésico, anticoagulante, antiproliferante, antiinflamatorio, citoquina, factor de crecimiento, interferón, agente hemostático, hormona, lípido, hueso desmineralizado o proteína morfogenética ósea, factor inductor de cartilago, oligonucleótido, polímero, polisacárido, polipéptido, inhibidor de proteasa, vitamina, mineral, agente antiséptico, insecticida o repelente de insectos, antibiótico o agente antifúngico.

Los agentes antiinflamatorios analgésicos potenciales incluyen los siguientes: acetaminofeno, aspirina, ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de colina, salicilato de glicol, 1-mentol, alcanfor, ácido mefenámico, ácido flufenámico, indometacina, diclofenac, alclofenac, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, pranoprofeno, fenoprofeno, sulindac, fenbufeno, clinadac, flurbiprofeno, indoprofeno, ácido protizídico, fentiazac, tolmetina, ácido tiaprofénico, bendazac, bufexamac, piroxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, clofezona, pentazocina, mepirizol, hidrocortisona, cortisona, dexametasona, fluocinolona, triamcinolona, medrisona, prednisolona, flurandrenolida, prednisona, halcinónido, metilprednisolona, fludrocortisona, corticosterona, parametasona, betametasona, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, suprofeno, indometacina, piroxicam, aspirina, ácido salicílico, diflunisal, salicilato de metilo, fenilbutazona, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, y tolmetina.

La composición preferentemente incluye un agente antiséptico para, entre otras cosas, minimizar la contaminación e infección de la herida. Se puede usar cualquier tipo apropiado de agente antiséptico. Los agentes antisépticos apropiados incluyen cetrimida, povidona-yodo, clorhexidina, yodo, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, nitrofurazona, peróxido de benzoilo, peróxido de hidrógeno, hexaclorofeno, fenol, resorcinol y cloruro de cetilpiridinio.

La composición preferentemente incluye un insecticida o repelente de insectos para impedir que los insectos infesten la herida abierta. Se puede usar cualquier tipo apropiado de insecticida o repelente de insectos: Los ejemplos de insecticidas apropiados incluyen: triclorfon, triflumeron, fention, bendiocarb, ciromacina, diflubenzuron, diciclanil, fluazuron, amitraz, deltametrina, cipermetrina, clorfenvinfos, flumetrina, ivermectina, abermectina, avermectina, doramectina, moxidectina, zeta-cipermetrina, diazinon, espinosad, imidacloprid, nitenpiram, piriproxifen, sipronil, citioato, lufenuron, selamectina, milbemicinóxima, clorpirifos, coumafos, propetamfos, alfa-cipermetrina, cis-cipermetrina alta, ivermectina, diflubenzuron, ciclodieno, carbamato y benzoilurea.

La composición puede incluir un marcador detectable para indicar la presencia de la composición sobre la herida. Se puede usar cualquier tipo de marcador detectable apropiado. El marcador puede ser, por ejemplo, visible al ojo o visible bajo luz ultravioleta. El marcador detectable es preferentemente un marcador visual y puede ser visible antes de que se aplique la composición al sujeto y/o después de que se aplique la composición al sujeto. El marcador detectable es preferentemente un colorante. El colorante puede ser un pigmento y/o colorante. Los colorantes apropiados incluyen, por ejemplo, colorantes alimentarios comunes, ORCODERM®, ORCOBRITE® y las líneas de pigmentos y colorantes ORCOFUR® vendidos por la Organic Dyestuffs Corporation. Preferentemente, el marcador detectable es no tóxico y no marcará permanentemente la piel o piel animal o pelo circundante, pelaje o lana.

La composición puede incluir un mejorador de la penetración de la piel para mejorar la penetración de los ingredientes activos, tales como el agente anestésico. Se puede usar cualquier tipo de mejorador apropiado. Los ejemplos de mejoradores apropiados pueden incluir disolventes, detergentes o alcoholes de bajo número de carbonos tales como dimetilsulfóxido, alcohol oleílico, propilenglicol, metilpirrolidona y dodecilazilciclopentan-2-ona.

El sujeto puede ser un ser humano. El sujeto puede ser un animal tal como una oveja, caballo, vaca, cabra, cerdo, perro o gato. El sujeto puede ser cualquier otro tipo de mamífero o animal.

La composición se puede usar para un procedimiento de cría de animales. El procedimiento puede ser, por ejemplo, mulesing, esquilarse, castrar, descolar, marcar en la oreja, descornar, herrar y marcar. Preferentemente, la composición se usa para el mulesing (mutilación de piel colgante de la zona ano-genital) que se realiza para prevenir la miasis (flystrike).

Según un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona una composición analgésica tópica para su uso

sobre una herida abierta significativa tal como una laceración, una incisión quirúrgica, una úlcera, una abrasión mayor o una quemadura mayor, comprendiendo dicha composición:

por lo menos un agente anestésico local;

5 un vehículo que comprende un agente gelificante hidrófilo o hidroalcohólico para formar una barrera duradera sobre la herida abierta;

un agente antiséptico; y

un vasoconstrictor.

10 Según un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para proporcionar analgesia prolongada a un sujeto que tiene una herida abierta significativa tal como una laceración, una incisión quirúrgica, una úlcera, una abrasión mayor o una quemadura mayor, comprendiendo dicho método la etapa de aplicar tópicamente a la herida abierta una composición que comprende:

por lo menos un agente anestésico local;

un vehículo que comprende un agente gelificante hidrófilo o hidroalcohólico para formar una barrera duradera sobre la herida abierta;

15 un agente antiséptico; y

un vasoconstrictor.

20 La composición según el cuarto y quinto aspecto puede comprender uno o más ingredientes como se menciona en otra parte de esta memoria descriptiva, por ejemplo: un antioxidante; un marcador detectable para indicar la presencia de la composición sobre la herida abierta; un agente anestésico local que tiene un rápido inicio de acción y un agente anestésico local que tiene una larga duración de acción.

En una primera realización preferida, la composición comprende:

alrededor de 100 mg/ml de sorbitol líquido sin cristalizar (70%);

alrededor de 50,0 mg/ml de lignocaína HCl;

alrededor de 5,0 mg/ml de bupivacaína HCl;

25 alrededor de 1,5 mg/ml de metabisulfito de sodio;

alrededor de 5,0 mg/ml de cetrimida;

alrededor de 45,0 mg/ml de tartrato de adrenalina;

alrededor de 5,0 mg/ml de hidroxicelulosa; y

colorante.

30 En una segunda realización preferida, la composición comprende:

alrededor de 100 mg/ml de sorbitol líquido sin cristalizar (70%);

alrededor de 40,0 mg/ml de lignocaína HCl;

alrededor de 1,5 mg/ml de metabisulfito de sodio;

alrededor de 5,0 mg/ml de cetrimida;

35 alrededor de 36,0 mg/ml de tartrato de adrenalina;

alrededor de 5,0 mg/ml de hidroxicelulosa; y

colorante.

40 Cuando la composición se usa en animales, tal como para mulesing, la composición preferentemente incluye un insecticida o repelente de insectos. Si se usa para, digamos, castrar o descolar, la composición puede incluir un mejorador de penetración.

Por consiguiente, en un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para proporcionar

5 analgesia prolongada a un sujeto que tiene una herida abierta significativa causada por mulesing, comprendiendo dicho método la etapa de aplicar tópicamente a la herida abierta una composición que comprende por lo menos un agente anestésico local y un vehículo para formar una barrera duradera sobre la herida abierta, y para promover y prolongar el contacto del agente anestésico con la herida, en el que la composición proporciona un efecto analgésico más allá del atribuible al agente anestésico mientras la barrera cubre la herida.

Preferentemente, la composición comprende: un agente anestésico local que tiene un inicio rápido de acción, un agente anestésico local que tiene una larga duración de acción; un vehículo que comprende un agente gelificante hidrófilo o hidroalcohólico; un agente antiséptico; un vasoconstrictor; un antioxidante; un marcador detectable para indicar la presencia de la composición sobre la herida abierta; y un insecticida o repelente de insectos.

10 Por consiguiente, en un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para proporcionar analgesia prolongada a un sujeto que tiene una herida abierta significativa causada por castración, comprendiendo dicho método la etapa de aplicar tópicamente a la herida abierta una composición que comprende por lo menos un agente anestésico local y un vehículo par formar una barrera duradera sobre la herida abierta, y para promover y prolongar el contacto del agente anestésico con la herida, en el que la composición proporciona un efecto anestésico más allá del atribuible al agente anestésico mientras la barrera cubre la herida.

15 Preferentemente, la composición comprende ingredientes como los listados con respecto al sexto aspecto, así como un mejorador de penetración.

Una forma particularmente preferida de la invención según la reivindicación 1 se refiere a una composición analgésica tópica para uso sobre una herida abierta significativa, comprendiendo dicha composición:

20 un primer agente anestésico local que tiene un rápido inicio de acción y presente en una cantidad efectiva para anestesiar la herida abierta significativa;

un segundo agente anestésico local que tiene una larga duración de acción y presente en una cantidad efectiva para anestesiar la herida abierta significativa;

25 un vasoconstrictor presente en una cantidad efectiva para reducir la hemorragia de la herida abierta significativa y para disminuir la velocidad de absorción vascular del primer y segundo agente anestésico local para reducir el riesgo de toxicidad sistémica;

un agente antiséptico en una cantidad efectiva para minimizar la infección de la herida abierta significativa; y

un vehículo que comprende un alcohol polihidroxilado en combinación con una preparación celulósica que:

30 se adhiere a la herida abierta significativa;

forma una barrera duradera de gel viscoso pegajoso sobre la herida abierta significativa que es capaz de permanecer firmemente adherida a la herida abierta significativa hasta que la herida abierta significativa se ha cerrado naturalmente o el dolor debido a la herida abierta significativa se ha calmado si no por medio de un procedimiento de curación natural;

35 promueve y prolonga el contacto del primer y segundo agente anestésico y el vasoconstrictor con la herida abierta significativa; y

ayuda a curar la herida abierta significativa minimizando o previniendo la pérdida de agua de la herida abierta significativa y actuando como barrera contra la contaminación microbiana.

40 en la que la composición proporciona un efecto analgésico más allá del atribuible al primer y segundo agente anestésico solos mientras la barrera cubre la herida abierta significativa.

Otra forma particularmente preferida de la invención según la reivindicación 14 se refiere a una composición para uso según la reivindicación 1 para proporcionar anestesia tópica prolongada a un sujeto que tiene una herida abierta significativa.

45 Según un octavo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición tópica tanto para crear una herida abierta significativa en un sujeto como para aliviar el dolor debido a la herida abierta, comprendiendo dicha composición: por lo menos un agente para herir para crear una herida abierta; por lo menos un agente anestésico para anestesiar la herida abierta; y un vehículo para formar una barrera duradera sobre la herida abierta, y para promover y prolongar el contacto del agente anestésico con la herida, en el que la composición proporciona un efecto analgésico más allá del atribuible al agente anestésico mientras la barrera cubre la herida.

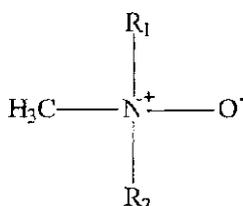
50 Según un noveno aspecto de la presente invención, se proporciona un método tanto para crear una herida abierta significativa en un sujeto como para aliviar el dolor debido a la herida abierta, comprendiendo dicho método la etapa

5 de aplicar tópicamente al sujeto una composición que comprende: por lo menos un agente lesivo para crear una herida abierta; por lo menos un agente anestésico local para anestesiarse la herida abierta; y un vehículo para formar una barrera duradera sobre la herida abierta, y para promover y prolongar el contacto del agente anestésico con la herida, en el que la composición proporciona un efecto analgésico más allá del atribuible al agente anestésico mientras la barrera cubre la herida.

La composición se puede usar para cualquier tipo apropiado de procedimiento en el que se requiere la retirada de piel, lana, pelaje o pelo. Este procedimiento puede ser por ejemplo, mulesing químico o herrado de un animal. Preferentemente, la composición se usa para mulesing químico.

10 El agente lesivo puede ser, por ejemplo, un agente de esquila o agente de cicatrización de la piel que causa esquila temporal o permanente / destrucción del folículo de la lana o pelo / cicatrización de la piel en el lugar de aplicación.

El agente de esquila/cicatrización puede comprender, por ejemplo, uno o más de los siguientes: fenol; y un compuesto catiónico de amonio cuaternario que tiene la fórmula.



en la que  $R_1$  y  $R_2$  son alquilo que tiene 8-10 átomos de carbono,

15 óxido de didecilmetilamina, cloruro de didecildimetilamonio, cloruro de dioctildimetilamonio, cloruro de octildecildimetilamonio, cloruro de didecildimetilamonio, cloruro de didecilmetilamonio, cloruro de didecilmetilpropilamonio, cloruro de dideciletilpropilamonio, bromuro de noniltrimetilamonio, cloruro de tricapril(trioctil)metilamonio, bromuro de trioctilpropilamonio y Adogen 464 - cloruro de amonio cuaternario de trimetil y ( $C_8-C_{10}$ ).

20 Agentes de esquila/cicatrización adicionales se describen en las memorias descriptivas de la patente australiana No. 524658 ICI Australia Limited and No. 647784 to Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, todos los contenidos de las cuales se incorporan aquí como referencia.

25 Se puede usar cualquier cantidad apropiada del agente de esquila/cicatrizante. Si la composición contiene fenol, entonces puede comprender alrededor de 25-80% peso/volumen de ese compuesto. El fenol puede ser fenol, resorcinol o cresol, o una mezcla de esos compuestos. La composición puede incluir otros ingredientes como se describe en la memoria descriptiva de No. 524658.

Si la composición contiene un compuesto catiónico de amonio cuaternario, entonces puede comprender alrededor de 15-25% peso/peso de ese compuesto. La composición puede incluir otros ingredientes como se describe en la memoria descriptiva de No. 647784.

30 La composición puede comprender otros ingredientes como se describe con respecto a los otros aspectos de la invención.

Habiendo descrito en general la invención en sus distintas realizaciones, se darán ahora ejemplos no limitantes de las realizaciones.

#### Breve descripción de los dibujos

35 La Figura 1 es una representación gráfica del alivio del dolor para una herida abierta significativa sin tratar;

La Figura 2 se refiere a la representación gráfica de la Figura 1 pero adicionalmente muestra el alivio del dolor debido al tratamiento de la herida con lignocaína '3', lignocaína más un vasoconstrictor '4', y lignocaína más un vasoconstrictor y un anestésico de larga duración en un vehículo de desprendimiento lento '5';

40 La Figura 3 se refiere a la representación gráfica de la Figura 1 pero adicionalmente muestra el alivio del dolor debido al uso de un agente/barrera que forma una barrera/cierre sobre la herida;

La Figura 4 se refiere a las representaciones gráficas de las Figuras 2 y 3, y muestra el alivio del dolor previsto debido al uso del agente/vehículo en combinación con la combinación de lignocaína '5' de la Figura 2; y

La Figura 5 se refiere a la representación gráfica de la Figura 4 pero muestra los recientemente descubiertos efectos

sinérgicos del agente/barrera y combinación anestésica '5'.

**Mejores modos de llevar a cabo la invención**

**Ejemplo 1** – Formulación de un gel analgésico tópico para heridas abiertas que tiene una larga duración de acción

5 Este ejemplo describe la preparación de una composición analgésica tópica particularmente preferida para el tratamiento de heridas abiertas significativas. La composición está en la forma de un gel en aerosol que proporciona un efecto analgésico prolongado. La composición tiene la siguiente formulación:

	Sorbitol líquido en agua purificada al 70%, sin cristalizar	100, 00 mg/ml
	Lignocaína HCl	50,0 mg/ml (5%)
	Bupivacaína HCl	5,0 mg/ml (0,5%)
10	Metabisulfito de sodio	1,5 mg/ml
	Cetrimida	5,0 mg/ml
	Tartrato de adrenalina	45,0 µg/ml
	Colorante alimentario (por ejemplo, azul brillante)	Lo que sea necesario (q.s.)
	Hidroxixelulosa	5,0 mg/ml
15	Agua purificada	hasta 1 ml

La composición se prepara combinando los ingredientes anteriores para conseguir el color requerido y la consistencia que se requiera. La composición se coloca a continuación en un aplicador apropiado en aerosol. La composición es viscosa y, cuando se aplica, está en la forma de un gel pegajoso.

20 El sorbitol funciona como espesante y humectante y mantiene el gel "pegajoso" después de la aplicación. El metabisulfito de sodio previene la oxidación de la adrenalina. La cetrimida es un antiséptico así como tensioactivo y humectante. La hidroxixelulosa funciona como un espesante.

25 El gel es capaz de formar una barrera (cierre) sobre la herida y puede proporcionar desprendimiento sostenido de los agentes anestésicos hacia las terminaciones nerviosas de la herida. El gel puede mantener los agentes activos, tales como los agentes anestésicos, el vasoconstrictor (adrenalina) y el agente antiséptico (cetrimida) en el lugar de la herida. El gel puede servir como barrera contra los microbios. El gel es un humectante y, junto con la cetrimida, mantiene la herida húmeda. Dependiendo de la consistencia del gel, el gel podría permanecer intacto sobre la herida durante horas, días o posiblemente hasta una semana.

30 La hidroxixelulosa y el sorbitol juntos sirven como barrera para los agentes activos y son principalmente responsables de la naturaleza gelatinosa de la composición. Aunque típicamente la composición comprenderá alrededor de 5 mg/ml de hidroxixelulosa en combinación con alrededor de 100 mg/ml de sorbitol líquido sin cristalizar (70%), el vehículo puede comprender cualquiera de alrededor de 1 a 20 g por litro de por lo menos un tipo de goma o preparación celulósica. Típicamente la composición comprenderá un alcohol polihidroxilado en combinación con una preparación celulósica.

35 Si se desea, la composición puede comprender adicionalmente un agente antiinflamatorio (por ejemplo, acetato de isoflupredona), y/o un insecticida/repelente de insectos tal como diazinon, espinosad o ciromacina (a alrededor de 1 mg/ml), y/o un mejorador de la penetración en la piel, y/o un agente amargo.

**Ejemplo 2** – Formulación de un gel analgésico tópico para heridas abiertas.

40 Este ejemplo describe la preparación de otra composición analgésica tópica particularmente preferida para el tratamiento de heridas abiertas significativas. La composición es en la mayor parte de los aspectos la misma que la composición del Ejemplo 1, excepto que excluye la bupivacaína. La composición tiene la siguiente formulación:

	Sorbitol líquido en agua purificada al 70%, sin cristalizar	100, 00 mg/ml
	Lignocaína HCl	40,0 mg/ml (4%)
	Metabisulfito de sodio	1,5 mg/ml
	Cetrimida	5,0 mg/ml
45	Tartrato de adrenalina	36,0 µg/ml (1:2000)

Colorante alimentario (por ejemplo, azul brillante)	q.s.
Hidroxixelulosa	q.s.
Agua purificada	hasta 1 ml

5 La composición se prepara combinando los ingredientes anteriores para conseguir el color requerido y la consistencia que se requiera. La composición se coloca a continuación en un aplicador apropiado en aerosol. La composición es viscosa y, cuando se aplica, está en la forma de un gel “pegajoso”. Típicamente la composición comprenderá alrededor de 5 mg/ml. La hidroxixelulosa en combinación con alrededor de 100 mg/ml de sorbitol líquido sin cristalizar (70%).

10 Si se desea, la composición puede comprender adicionalmente un insecticida/repelente de insectos tal como cioromacina o espinosad (a alrededor de 1 mg/ml) y/o un mejorador de penetración de la piel.

**Ejemplo 3 – Uso de la composición del Ejemplo 1 en mulesing**

Este ejemplo describe el uso de la composición del Ejemplo 1 en una prueba de mulesing

15 Si es necesario, se retira la lana del área de las nalgas de la oveja. A continuación se efectúa el mulesing. Este implica retirar tiras de piel de ambos lados del perineo y de la superficie dorsal de la cola. Se puede cortar la cola al mismo tiempo. La composición se aplica entonces inmediatamente a la herida quirúrgica en forma de un gel coloreado por medio de un pack de bomba de aerosol o botella de pulverizador manual en una dosis controlada. El agente se aplica en un volumen adecuado para cubrir adecuadamente la superficie de la herida abierta. Se aplican entre 5-15 ml de la composición dependiendo del peso del cordero y del tamaño de la herida.

Los resultados de la prueba se discuten aquí a continuación.

20 La inducción significativa ( $p < 0,05$ ) de la anestesia de la herida (como se demuestra por la ausencia o reducción de la incidencia de alodinia e hiperalgesia de la herida y respuestas reducidas del comportamiento relacionado con el dolor) ocurrió en un periodo monitorizado de 8 horas después del mulesing de rutina en corderos de 2 a 5 meses de edad cuando se tratan con la composición anestésica que contiene 5% de lignocaina, 0,5% de bupivacaína con adrenalina 1:2000 y cetrimida (antiséptico) en un vehículo de gel viscoso tenaz diseñado para proporcionar adhesión  
25 prolongada a la superficie de la herida, difusión prolongada del anestésico, y revestimiento de la herida con emoliente. Esto era opuesto a los hallazgos de marcada y prominente hiperalgesia de la herida que se desarrollaron en el 83% de los corderos sin tratar durante el mismo periodo monitorizado de 8 horas después del procedimiento.

30 También ocurrió una significativa reducción ( $p < 0,05$ ) de la alodinia e hiperalgesia de la herida en corderos tratados con un gel de placebo (que contenía el mismo vehículo de gel viscoso que anteriormente, sin agentes anestésicos o vasoconstrictores) cuando se compara con corderos sin tratar 4 horas (pero no 1-2 horas) después del procedimiento. Esto indicó que se había desarrollado un efecto de alivio del dolor intrínseco significativo del vehículo solo, debido al revestimiento de la herida y propiedades emolientes después de un periodo de 4 horas.

35 Se observó también una reducción en la incidencia del comportamiento relacionado con el dolor 24 horas y 7 días después del procedimiento en corderos tratados, en oposición a los no tratados con prevención de una media de 10% de pérdida de peso en un periodo de 2 semanas en corderos tratados. Esto proporcionó evidencia de que la reducción/alivio del dolor prolongada y extensa (más allá de la atribuible a la acción de los agentes anestésicos) ocurrió después de una sola aplicación tópica de la invención. También había evidencia de la curación mejorada de la herida con menos agrietamiento, formación de costra y ulceración de las heridas en los corderos tratados en  
40 oposición a los sin tratar. También era evidente una mejora significativa de la curación de la herida en los corderos tratados frente a los sin tratar basado en el porcentaje de reducción del área superficial de la herida. El área total de la superficie de la herida se había reducido en el 70% (tratados) frente al 60% (sin tratar) dos semanas después del mulesing ( $p = 0,01$ ) y 90% (tratados) frente al 80% (sin tratar) 4 semanas después del mulesing ( $p = 0,04$ ) en una manada de 60 corderos de 2 a 4 meses de edad tratados frente a 60 sin tratar. Para aquellos corderos examinados, la barrera permanecía visible sobre la herida durante por lo menos 8 horas.

45 La interacción sinérgica entre agentes anestésicos y vasoconstrictores ha sido descrita previamente, así como la interacción entre agentes anestésicos y vehículos. Sin embargo, actualmente, se cree que tal interacción solo es efectiva para prolongar la duración de la analgesia local tópica de alrededor de 30 minutos hasta un máximo de 2 horas cuando se usa en aplicaciones tópicas sobre heridas abiertas. Si se usa sola, (sin cubrir o aplicación repetida)  
50 se anticiparía el desarrollo de dolor e hiperalgesia de la herida después de este periodo basado en esta interacción sola.

La composición como se ejemplifica aquí tiene nuevas propiedades sinérgicas que se refieren a la interacción entre agente anestésico, vasoconstrictor, vehículo de desprendimiento lento y formación de barrera sobre la herida para uso en una situación de herida abierta aguda. El alivio del dolor temprano e inicial, proporcionado por el efecto de los agentes anestésicos locales sobre las fibras nerviosas reduce también el desarrollo de hiperalgesia y sensibilización

al dolor de la herida. Esto, a su vez, mejora y aumenta el alivio del dolor conseguido debido al cierre de la herida y la función de barrera del vehículo después de que pasa la acción anestésica, excediendo por ello el que se podría conseguir usando los agentes anestésicos o la disolución de barrera sola.

5 El alivio del dolor continuo y extenso es también suministrado por las propiedades mejoradas de curación de la herida suministradas por la combinación del vehículo de gel, vasoconstrictor y agente anestésico que previene la formación de costra, grietas y/o muchas postillas y humedece la herida, todo lo cual promueve y acelera la regeneración epitelial natural y la granulación natural y curación de la herida.

10 Las figuras son representaciones gráficas del alivio del dolor en heridas abiertas significativas tanto tratadas como sin tratar. El eje X representa, en horas, el tiempo desde la herida. El eje Y representa el porcentaje de anestesia de la herida, en el que 100% significa la anestesia completa de la herida.

Refiriéndonos primero a la Figura 1, se muestra una representación gráfica del alivio del dolor en una herida abierta significativa sin tratar. El dolor de la herida está representado por un área marcada '1'. El dolor de la herida comienza a aliviarse después de alrededor de 24-48 horas debido a la inflamación reducida y al cierre natural de la herida, y está representado por un área marcada '2'.

15 La Figura 2 es la misma que la Figura 1 pero muestra adicionalmente el alivio del dolor debido al tratamiento de la herida con varias combinaciones de anestésicos locales. El área '1' denota el dolor de la herida. EL área '2' denota el alivio del dolor de la herida debido al cierre natural de la herida. El área '3' denota el efecto de la lignocaína sola. La lignocaína sola proporciona anestesia durante alrededor de 30 minutos. El área '4' denota el efecto de la lignocaína en combinación con un vasoconstrictor. Esta combinación dobla la duración de la anestesia debida a la lignocaína sola hasta alrededor de 1 hora. El área '5' denota el efecto de la lignocaína más un vasoconstrictor y un anestésico de larga duración (tal como bupivacaína) en un vehículo de desprendimiento lento. Esta combinación extiende la duración de la anestesia tópica hasta alrededor de 2 horas.

25 La Figura 3 es la misma que la Figura 1 pero muestra adicionalmente el alivio del dolor debido al uso de un agente/barrera que forma una barrera/cierre sobre la herida. El área '1' denota dolor de la herida. El área '6' denota el efecto analgésico debido a la acción de la barrera del agente/vehículo. La barrera tiene un mínimo efecto durante la fase de estimulación nerviosa aguda de la herida y la primera respuesta inflamatoria. La barrera tiene un efecto posterior porque reviste las fibras nerviosas, protege la herida del secado y de la interacción continua con el medio externo. El área '2', '8' denota alivio del dolor de la herida debido al cierre natural de la herida. El efecto analgésico es debido a que cede la inflamación y al cierre natural de la herida. Esto ocurre más temprano y está aumentado debido a la acción de barrera del vehículo.

30 La Figura '4' es la misma que las Figuras 2 y 3 pero muestra el alivio predicho del dolor debido al uso del agente/barrera en combinación con la combinación '5' de lignocaína de la Figura 2. El área '1' denota el dolor de la herida. El área '6' denota el efecto analgésico debido a la acción de la barrera del agente/vehículo. El área '5' denota el efecto analgésico debido a la combinación '5' de lignocaína. El área '2', '8' denota el alivio en el dolor de la herida debido al cierre natural de la herida.

40 La Figura 5 es la misma que las Figuras 4 pero muestra los efectos sinérgicos nuevos descubiertos (inesperados) debido al uso del agente/barrera en combinación con la combinación '5' de lignocaína. El área '1' denota el dolor de la herida. El área '6' denota el efecto analgésico debido a la acción de barrera del agente/vehículo. Este mejora debido a la sensibilización nerviosa reducida. El área '5' denota el efecto analgésico debido a la combinación de lignocaína '5'. Este se extiende por la acción de barrera que reduce la estimulación nerviosa continua. El área '2', '8' denota el alivio en el dolor de la herida debido al cierre natural de la herida. Este ocurre más temprano debido a la protección de la barrera o a la sensibilización nerviosa reducida.

**Ejemplo 4 – Formulación de una crema anestésica tópica que tiene una larga duración de acción**

45 Este ejemplo describe la preparación de otra composición anestésica tópica en la forma de una crema en aerosol. La composición tiene la siguiente formulación:

Alcohol cetílico	78,00 mg/ml
Cera de parafina	135,00 mg/ml
Glicerol	75,00 mg/ml
Laurilsulfato	10,00 mg/ml
50 Colorante	q.s.
Lignocaína HCl	50,00 mg/ml

	Bupivacaína HCl	5,00 mg/ml
	Metabisulfito de sodio	1,50 mg/ml
	Cetrimida	5,00 mg/ml
	Ácido clorhídrico 25%	q.s.
5	Tartrato ácido de adrenalina	0,045 mg/ml
	Agua purificada	hasta 1 ml

La composición se prepara combinando los ingredientes anteriores para conseguir el color requerido y la consistencia que se requiera. La composición se coloca a continuación en un aplicador apropiado en aerosol. La composición está en la forma de una crema "pegajosa".

- 10 Si se desea, la composición puede comprender adicionalmente un agente antiinflamatorio, y/o un insecticida/repelente de insectos, y/o un mejorador de penetración de la piel, y/o un agente amargo.

**Ejemplo 5** – Formulación de un gel anestésico tópico que tiene una larga duración de acción

Este ejemplo describe la preparación de otra composición anestésica tópica en la forma de un gel en aerosol que tiene una base de goma. La composición tiene la siguiente formulación:

15	Goma de xantano	10, 00 mg/ml
	Goma arábica	1,00 mg/ml
	Sorbitol líquido	100,00 mg/ml
	Colorante	q.s.
	Lignocaína HCl	50,00 mg/ml
20	Bupivacaína HCl	5,00 mg/ml
	Metabisulfito de sodio	1,50 mg/ml
	Cetrimida	5,00 mg/ml
	Ácido clorhídrico 25%	q.s.
	Tartrato ácido de adrenalina	0,045 mg/ml
25	Agua purificada	hasta 1 ml

La composición se prepara combinando los ingredientes anteriores para conseguir el color requerido y la consistencia que se requiera. La composición se coloca a continuación en un aplicador apropiado en aerosol. La composición está en la forma de un gel "pegajoso".

- 30 Si se desea, la composición puede comprender adicionalmente un agente antiinflamatorio, y/o un insecticida/repelente de insectos, y/o un mejorador de penetración de la piel, y/o un agente amargo.

**Ejemplo 6** – Formulación de un gel anestésico tópico que tiene una larga duración de acción

Este ejemplo describe la preparación de otra composición anestésica tópica en la forma de un gel en aerosol que tiene una base de poli(ácido acrílico). La composición tiene la siguiente formulación:

	Poli(ácido acrílico)	10, 00 mg/ml
35	Hidróxido de sodio	q.s.
	Aceite de ricino polihidrogenado	10,00 mg/ml
	Sorbitol líquido	100,00 mg/ml
	Colorante	q.s.
	Lignocaína HCl	50,00 mg/ml

Bupivacaína HCl	5,00 mg/ml
Metabisulfito de sodio	1,50 mg/ml
Cetrimida	5,00 mg/ml
Ácido clorhídrico 25%	q.s.
5 Tartrato ácido de adrenalina	0,045 mg/ml
Agua purificada	hasta 1 ml

La composición se prepara combinando los ingredientes anteriores para conseguir el color requerido y la consistencia que se requiera. La composición se coloca a continuación en un aplicador apropiado en aerosol. La composición está en la forma de un gel "pegajoso".

- 10 Si se desea, la composición puede comprender adicionalmente un agente antiinflamatorio, y/o un insecticida/repelente de insectos, y/o un mejorador de penetración de la piel, y/o un agente amargo.

**Ejemplo 7** – Formulación de un gel anestésico tópico que tiene un insecticida y un mejorador de penetración de la piel.

- 15 Este ejemplo describe la preparación de otra composición anestésica tópica en la forma de un gel en aerosol que tiene un insecticida (espinosad) así como un mejorador de penetración de la piel (propilenglicol). La composición tiene la siguiente formulación:

Celulosa	5, 00 mg/ml
Espinosad	1,25 mg/ml
Propilenglicol	100,00 mg/ml
20 Sorbitol líquido	50,00 mg/ml
Colorante	q.s.
Lignocaína HCl	50,00 mg/ml
Bupivacaína HCl	5,00 mg/ml
Metabisulfito de sodio	1,50 mg/ml
25 Cetrimida	5,00 mg/ml
Ácido clorhídrico 25%	q.s.
Tartrato ácido de adrenalina	0,045 mg/ml
Agua purificada	hasta 1 ml

- 30 La composición se prepara combinando los ingredientes anteriores para conseguir el color requerido y la consistencia que se requiera. La composición se coloca a continuación en un aplicador apropiado en aerosol. La composición está en la forma de un gel "pegajoso".

Si se desea, la composición puede comprender adicionalmente un agente antiinflamatorio, y/o un agente amargo.

Opcionalmente, en uso, la composición se aplica directamente sobre la herida y sobre la piel con lana que rodea los bordes de la piel herida/cortada circundante en una distancia de alrededor de 2-10 cm.

- 35 **Ejemplo 8** – Uso de una composición anestésica tópica para castración

Este ejemplo describe el uso de la composición de uno cualquiera de los Ejemplos 1, 2, y de 4 a 7, pero preferentemente el Ejemplo 1 (si el riesgo de infestación de moscas/insectos es bajo) o 7 (si el riesgo de infestación de moscas/insectos es alto) para la castración de animales.

- 40 El animal se debe mantener firme y seguramente en un soporte o sujeción diseñado para la castración quirúrgica de rutina. Se hace una incisión en el saco escrotal y se exponen los testículos y tejido cordal para la castración quirúrgica de rutina. La composición se pulveriza a continuación sobre el tejido cordal para revestirlo completamente, particularmente en el sitio de la incisión deseada y a lo largo de la longitud del tejido cordal que permanecerá y se retirará dentro del saco después de que se corten los testículos. Dependiendo del tamaño del animal, se usa

aproximadamente 0,5-2 ml de la composición en aerosol. A continuación se cortan los testículos cortando a través del tejido cordal en el nivel en el que se ha aplicado la composición, usando técnica de castración quirúrgica de rutina. El saco escrotal vacío y los bordes de la incisión en la piel se pulverizan a continuación con una dosis adicional de la composición para llenar el saco y revestir los bordes de piel cortada. Dependiendo del tamaño del animal, se usa aproximadamente 1-4 ml de composición de aerosol.

**Ejemplo 9** – Uso de una composición anestésica tópica para cortes de esquila, laceraciones de la piel y quemaduras superficiales.

Este ejemplo describe el uso de la composición de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2 y 4-7 para cortes de esquila, laceraciones de la piel y quemaduras.

Cuando ocurre una laceración de la piel o quemadura superficial (de 1<sup>er</sup> o 2<sup>o</sup> nivel), tal como durante la esquila o herrado, la composición se puede pulverizar directamente sobre la herida para revestir la herida y cubrir los bordes de piel cortada ± la piel con pelaje o lana alrededor de la herida en una distancia de 2-10 cm para preparaciones que contienen insecticida. La pulverización se aplica en dosis medidas. El volumen aplicado variará dependiendo del tamaño de la herida y del animal. Por ejemplo, no se debe pasar de una dosis total de 50 mg/kg de lignocaína para ovejas.

**Ejemplo 10** – Uso de una composición anestésica tópica para descornado

Este ejemplo describe el uso de la composición de uno cualquiera de los ejemplos 1, 2 y 4-7 para descornado.

Cuando el descornado de animales se lleva a cabo dejando un lecho de tejido sangrante desnudo, la composición se puede aplicar directamente sobre al lecho de tejido desnudo después del descornado por pulverización medida o por aplicación a presión medida de la composición en forma de un gel, crema o pasta espesa para cubrir todo el lecho de tejido expuesto y permanecer en contacto con él. Los volúmenes estimados requeridos son 1-3 ml por lecho de tejido descornado dependiendo del tamaño de la herida. La dosis total aplicada no debe pasar de los límites de seguridad de mg/kg de lignocaína (tópicamente aplicada) para la especie animal implicada.

**Ejemplo 11** – Uso de una composición anestésica tópica para tratar heridas de miasis.

Este ejemplo describe el uso de una composición anestésica tópica que contiene un insecticida, tal como la composición descrita en el Ejemplo 7, para tratar heridas que son el resultado de miasis.

Las heridas de miasis son muy dolorosas para las ovejas. Las prácticas actuales implican cortar toda la lana en el área con miasis y a continuación pulverizar o aplicar un insecticida para matar las larvas y huevos. No se trata el dolor. Se puede aplicar una combinación de un agente insecticida para matar larvas más un agente anestésico, tal como la composición descrita en el Ejemplo 6, para matar larvas y aliviar el dolor y ayudar a la curación de la herida.

El método incluye cortar lana del área afectada y raspar las larvas para un tratamiento de rutina de la miasis. La composición se pulveriza con una dosis medida para cubrir el área afectada. El volumen aplicado variará dependiendo del tamaño de la herida y del animal. Por ejemplo, no se debe pasar de una dosis total de 50 mg/kg de lignocaína para ovejas. En los casos de grandes heridas de miasis cuando se intuye que se requiere un volumen excesivo de la composición para cubrir la herida (por ejemplo > 1 ml/kg/oveja) se debe usar una composición de concentración más baja que contiene, por ejemplo, 1 o 2% de lignocaína con insecticida.

**Ejemplo 12** – Formulación de composiciones analgésicas tópicas para mulesing o herrado químico.

Este ejemplo describe varias composiciones para su uso en mulesing o herrado químico.

Cada composición para uso en mulesing o herrado químico incluye un agente lesivo, tal como un compuesto catiónico de amonio cuaternario, en combinación con uno o más agentes anestésicos como se describe en los ejemplos anteriores.

A continuación se dan varias formulaciones:

1. Cloruros de dimetilamonio con emolientes

Cloruros de dimetilamonio	250,00 mg/ml
Propilenglicol	150,00 mg/ml
Sorbitol líquido	100,00 mg/ml
Colorante	q.s.
Glicerol	400,00 mg/ml

## ES 2 379 190 T3

Agua purificada hasta 1 ml

Esta mezcla se mezcla a continuación con, digamos, la composición del Ejemplo 1 o 2.

### 2. Cloruros de dimetilamonio en una base de crema

Cloruros de dimetilamonio 250,00 mg/ml

5 Alcohol cetílico 80,00 mg/ml

Propilenglicol 100,00 mg/ml

Colorante q.s.

Agua purificada hasta 1 ml

Esta mezcla se mezcla a continuación con, digamos, la composición del Ejemplo 1 o 2.

### 10 3. Cloruros de dimetilamonio en base de poli(ácido acrílico)

Cloruros de dimetilamonio 250,00 mg/ml

Poli(ácido acrílico) 10,00 mg/ml

Hidróxido de sodio q.s.

Propilenglicol 100,00 mg/ml

15 Colorante q.s.

Agua purificada hasta 1 ml

Esta mezcla se mezcla a continuación con, digamos, la composición de los Ejemplos 1 o 2.

20 Cada composición de mulesing/herrado químico se prepara combinando los ingredientes anteriores para conseguir el color requerido y la consistencia que se requiera. La composición se aplica a continuación contra la piel con un aplicador a presión que se peina a través de la lana/pelaje sobre el área de la piel requerida. La composición es viscosa y, cuando se aplica, está en la forma de una base "pegajosa". El compuesto de amonio, cuando se aplica, crea una herida, y poco después la herida es anestesiada como se describe en el Ejemplo 3.

Si se desea, la composición puede comprender adicionalmente un insecticida/repelente de insectos tal como ciromacina o espinosaz (a alrededor de 1 mg/ml) y/o un mejorador de penetración de la piel.

25 Las ventajas de la presente invención tal como se ejemplifican incluyen que la composición analgésica se puede usar para reducir o minimizar el dolor en una gran variedad de procedimientos en los que los agentes anestésicos no se usan actualmente en virtud de ser demasiado poco viables, peligrosos, complejos o costosos.

Otras ventajas de la composición analgésica de la presente invención pueden incluir:

Disminuir el riesgo de infección y miasis debido a la presencia de la barrera.

30 Reducir el dolor, que evita que el animal se rasque y muerda la herida.

Reducir la necesidad del uso de altas dosis de insecticidas comúnmente usados después de los procedimientos de cría de animales, o en algunos casos eliminando completamente la necesidad de insecticidas. De este modo, los niveles de restos de insecticidas en el animal se pueden mantener bajos y se puede poner freno al desarrollo de insectos resistentes al insecticida.

35 La barrera puede proteger la herida del contacto con la orina, reduciendo de este modo el riesgo de inflamación y dolor.

Otras ventajas más de la presente invención se pueden encontrar en la solicitud PCT pendiente de tramitación junto con la presente de los solicitantes titulada "A topical Anaesthetic Composition", todos los contenidos de la cual se incorporan aquí a modo de referencia.

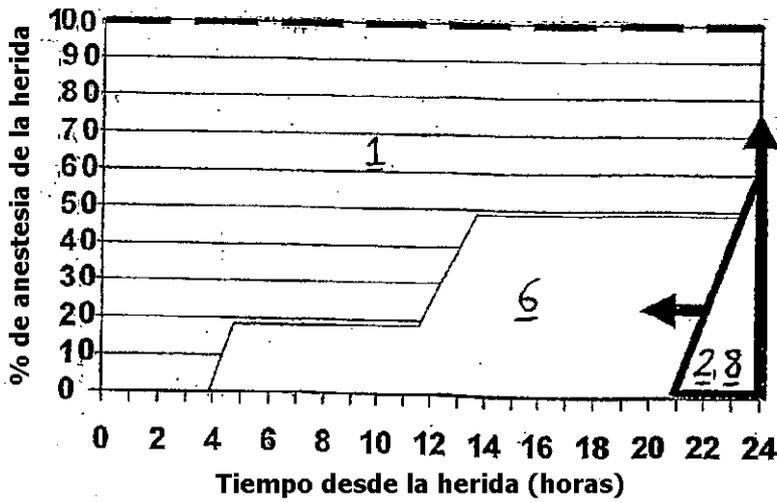
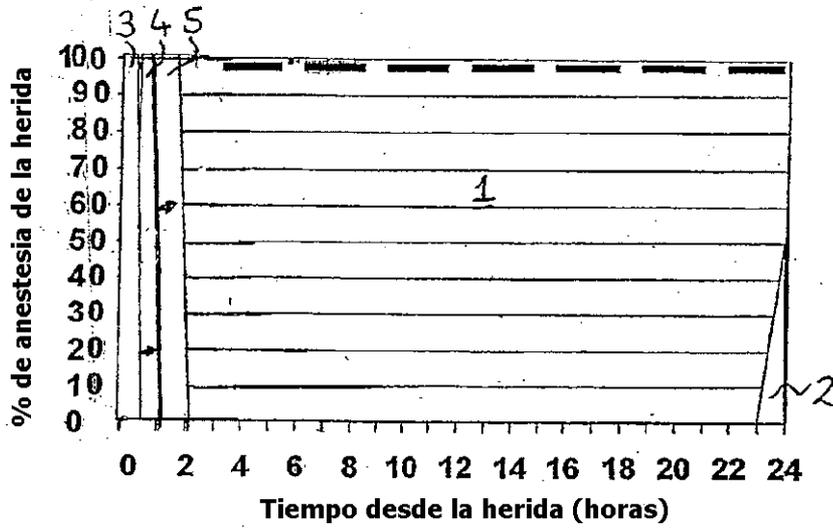
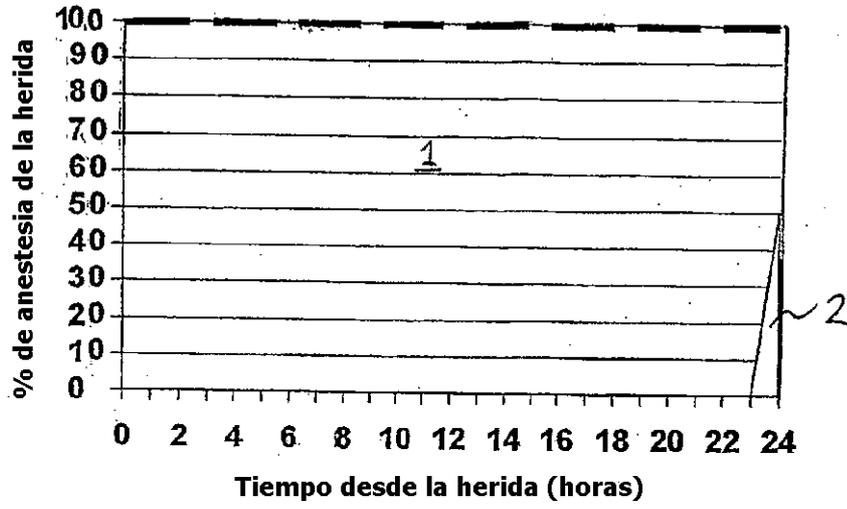
40 A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que se requiera en el contexto de uso una interpretación alternativa, el término "comprende" (y sus variantes tales como "comprendiendo" y "comprendido") denota la inclusión de un número entero o números enteros citados pero no excluye la presencia de otro número entero u otros números enteros.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición analgésica tópica para uso sobre una herida abierta significativa, comprendiendo dicha composición:
  - 5 un primer agente anestésico local que tiene un rápido inicio de acción y presente en una cantidad efectiva para anestésiar la herida abierta significativa;
  - un segundo anestésico local que tiene una larga duración de acción y presente en una cantidad efectiva para anestésiar la herida abierta significativa;
  - 10 un vasoconstrictor presente en una cantidad efectiva para reducir la hemorragia de la herida abierta significativa y para disminuir el porcentaje de absorción vascular del primer y segundo agente anestésico local para reducir el riesgo de toxicidad sistémica;
  - un agente antiséptico en una cantidad efectiva para minimizar la infección de la herida abierta significativa; y
  - un vehículo que comprende un alcohol polihidroxilado en combinación con una preparación celulósica que:
    - 15 se adhiere a la herida abierta significativa;
    - forma una barrera de gel viscoso pegajoso duradera sobre la herida abierta significativa que es capaz de permanecer firmemente adherida a la herida abierta significativa hasta que la herida abierta significativa se ha cerrado naturalmente o el dolor debido a la herida abierta significativa se ha aliviado si no por medio de un procedimiento de curación natural;
    - 20 promueve y prolonga el contacto del primer y segundo agente anestésico y el vasoconstrictor con la herida abierta significativa; y
    - ayuda a curar la herida abierta significativa minimizando o previniendo la pérdida de agua de la herida abierta significativa y actuando como barrera contra la contaminación microbiana.
    - 25 en la que la composición proporciona un efecto analgésico más allá del atribuible al primer y segundo agente anestésico solos mientras la barrera cubre la herida abierta significativa.
2. La composición para uso según la reivindicación 1, en la que dicha herida abierta significativa se selecciona del grupo que consiste en una laceración, una incisión quirúrgica, una úlcera, una abrasión mayor y una quemadura mayor.
3. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que dicho primer agente anestésico local que tiene un rápido inicio de acción comprende 2-10% peso/volumen de lignocaína.
4. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho segundo agente anestésico local que tiene una larga duración de acción es bupivacaína.
5. La composición para uso según la reivindicación 4, en la que dicho segundo agente anestésico local que tiene una larga duración de acción comprende 0,25-7,5% peso/volumen de bupivacaína.
- 35 6. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha composición se aplica a la herida abierta significativa en forma de dosis medida.
7. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha composición comprende uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en un insecticida, un repelente de insectos, un mejorador de penetración de la piel, un antioxidante, un marcador detectable para indicar la presencia de la composición sobre la herida abierta significativa.
- 40 8. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho antiséptico es cetrimida.
9. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho vasoconstrictor es adrenalina.
- 45 10. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicha composición está en la forma de un gel en aerosol.
11. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho

vasoconstrictor comprende 1:1000-1:10.000 de adrenalina.

12. La composición para uso según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende:  
alrededor de 100 mg/ml de sorbitol líquido sin cristalizar (70%);  
alrededor de 50,0 mg/ml de lignocaína HCl;  
5 alrededor de 5,0 mg/ml de bupivacaína HCl;  
alrededor de 1,5 mg/ml de metabisulfito de sodio;  
alrededor de 5,0 mg/ml de cetrimida;  
alrededor de 45,0 mg/ml de tartrato de adrenalina; y  
alrededor de 5,0 mg/ml de hidroxixelulosa.
- 10 13. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para proporcionar anestesia tópica prolongada a un sujeto que tiene una herida abierta significativa.
14. La composición de la reivindicación 13, en la que el sujeto es un ser humano.
- 15 15. La composición para uso según la reivindicación 13, en la que el sujeto es un animal sometido a un procedimiento de cría, seleccionado del grupo que consiste en mulesing, esquilar, castrar, descolar, marcar en la oreja, descornar, herrar y marcar.



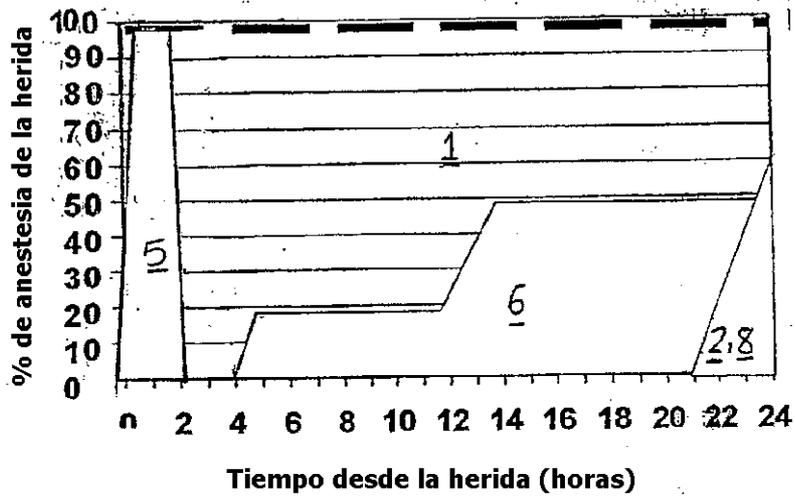


FIG. 4

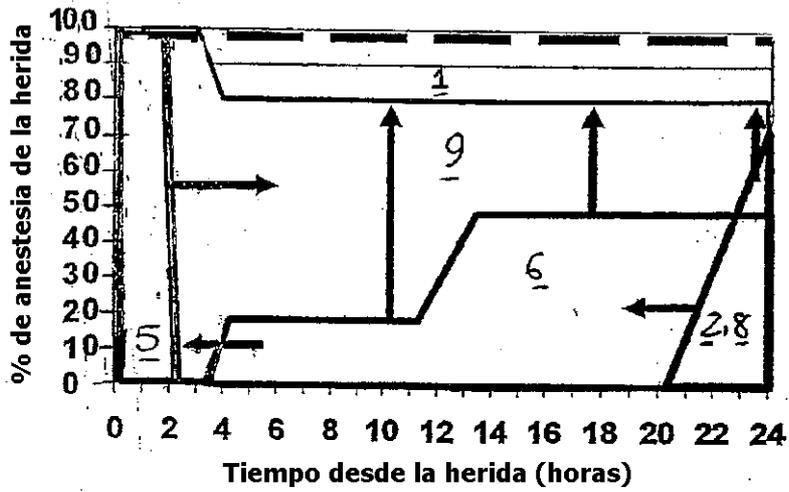


FIG. 5